

Синдром гіперпролактинемії у жінок: сучасна діагностика та раціональна терапія

Пролактин бере участь у контролі понад 80 процесів в організмі людини – це більше, ніж усі гормони гіпофіза загалом. Гіперпролактинемія (ГП) спричиняє порушення менструальної та генеративної функцій, розвиток доброякісних пухлин молочних залоз і матки. Пролактин бере участь у регуляції сперматогенезу, імунних та метаболічних процесів. Про те, як діагностувати та лікувати синдром ГП у жінок, у своїй доповіді на науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (22-23 березня 2018 року, м. Дніпро) розповіла завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Юліанна Олександрівна Дубоссарська.



– Пролактин – поліпептидний гормон, який секретують лактоτροφні клітини передньої частки гіпофіза, розташовані у його задньолатеральній ділянці. Лабораторний феномен ГП, який характеризується стійким підвищенням рівня пролактину в сироватці крові, слід відрізняти від клінічного синдрому ГП.

Клінічний синдром ГП – це симптомокомплекс, який розвивається на тлі підвищення рівня пролактину. Найбільш характерними його проявами є порушення функції репродуктивної системи, а у разі тяжкого перебігу (за наявності пролактин-секретувальних пухлин гіпофіза) – неврологічні та нейроофтальмологічні порушення.

Алгоритм діагностики та лікування ГП подано у Національному консенсусі щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016). Визначення рівня пролактину в крові – основний метод діагностики ГП. Обов'язково потрібно враховувати, що підвищення рівня пролактину залежить від низки фізіологічних чинників: особливостей раціону харчування, фізичного навантаження – і відбувається на тлі стресу, гіпоглікемії, коїтусу, при вагітності та лактації.

Патологічні чинники, що спричиняють розвиток ГП, дуже різноманітні, серед них такі:

- патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи (гранулематозні та інфільтративні процеси, опро-

мінення, кіста кишені Ратке, травми та хірургічні втручання в ділянці турецького сідла, краніофарингіоми, герміноми, метастатичні ураження, менингіоми або розростання пухлини, що розташована супраселярно);

- патологія гіпофіза (пролактиніома, параселлярні пухлини або лімфоцитарний гіпофізит, макроаденома (компресійна), мультигормональна на аденома, акромегалія, хірургічні втручання і травми);
- системні розлади (травми грудної клітки та хірургічні втручання на ній, оперізувальний лишай, хронічна ниркова недостатність, інфаркт міокарда, цироз печінки, епілесія, синдром полікістозних яєчників, гіпотиреоз).

Важливим чинником, який може спричинити розвиток ГП, — прийом певних фармакологічних засобів. Так, ГП може бути індукована використанням блокторів допамінових рецепторів нейролептиків (фенотіазиду, бутирофенону, тіоксантену, бензаміду) та стимуляторів перистальтики (домперидону, метоклопраміду), а також α -метилдопи, резерпіну. ГП може розвинутися також на тлі прийому лікарських засобів, які стимулюють лактотрофні клітини, — це естрогени (гормональні контрацептиви) у високих дозах, наркотичні препарати (опіати), антагоністи кальцієвих каналів (верапаміл), антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин), трициклічні антидепресанти (амітриптилін, анафраніл). Для того щоб виключити медикаментозно індуковану ГП, необхідно відмінити підозрілий засіб на кілька днів та повторно визначити рівень пролактину в сироватці крові.

Клінічними проявами синдрому ГП є метаболічні, психоемоційні, репродуктивні та сексуальні порушення. У жінок ГП здебільшого перебігає у вигляді порушення статевого дозрівання (у дівчат), порушень менструального циклу, галактореї, безпліддя, зниження статевого потягу, диспареунії, передменструального синдрому, дисгормональних захворювань молочних залоз. У чоловіків із ГП спостерігаються порушення статевого дозрівання (у хлопчиків), еректильна дисфункція або зниження лібідо, затримка розвитку вторинних статевих ознак, зміни складу сім'яної рідини, безпліддя, гінекомастія, галакторея, зменшення м'язової маси. Психоемоційні розлади у клініці ГП (депресія, порушення сну та пам'яті, почуття тривоги, дратівливість, емоційна лабільність) зустрічаються як у жінок, так і у чоловіків.

У клінічній картині ГП важливе місце займають метаболічні порушення – дисліпідемія, ожиріння, інсулінорезистентність, остеопороз. У деяких хворих із ГП через макроцедному гіпофіза можливі прояви компресійного синдрому: сильний головний біль, порушення зору, параліч черепних нервів (III, IV і VI) внаслідок їх стиснення в кавернозному синусі, лікворея, симптоми підвищення внутрішньочерепного тиску, гіпопітітаризм. Отже, лікар акушер-гінеколог має приділяти особливу увагу коморбідним станам, які можуть бути прихованими проявами ГП.

Для діагностики ГП достатньо одноразового визначення рівня пролактину в сироватці крові. Критерієм наявності ГП є рівень пролактину >25 нг/мл у жінок і ≥ 20 нг/мл у чоловіків (за умови виключення стресу при венепункції). Якщо виникають сумніви щодо встановленого діагнозу, рекомендовано повторити дослідження в інший день, провівши 2 вимірювання з інтервалом 15–20 хв, щоб уникнути похибок, зумовлених пульсуючою секрецією пролактину. У жінок коливання рівня пролактину залежить від фази менструального циклу. У фолікулярну фазу циклу концентрація пролактину є нижчою, ніж у лютеїнову фазу. Однак в обох випадках у здорових жінок рівень пролактину перебуває у межах референтних значень.

Пролактин в організмі людини існує у кількох ізоформах. Основна, або мономерна, форма (молекулярна маса 23 кДа) становить 85% усього пролактину та є найбільш активною. Димерна форма (так званий big-пролактин) має більшу молекулярну масу (48-56 кДа) і становить 10-15% усього пролактину. Макропролактин (big-big-пролактин) наявний в організмі у невеликій кількості. Глікозильована форма пролактину становить до 15% усього пролактину, а її біологічна активність – лише 20-25% порівняно з неглікозильованою формою. Порушення балансу ізоформ пролактину також має клінічне значення. У пацієнтів із ГП без клінічних проявів рекомендується виключити феномен макропролактинемії, при якому переважає макропролактин (його частка становить понад 60%) або комплекси пролактину з імуноглобуліном G, що мають низьку біологічну активність. Макропролактинемію виявляють у 40% пацієнток із ГП, при цьому у 20% жінок вона супроводжується галактореєю, у 45% – оліго- або амєнореєю, у 20% – аденомою гіпофіза.

Нейровізуалізація є важливим методом діагностики ГП. Однак слід пам'ятати, що рівні пролактину в сироватці крові не завжди корелюють із розміром пухлини гіпофіза. Тому в пацієнтів із помірно підвищеним рівнем пролактину можна припустити наявність великої за розмірами пухлини. Золотим стандартом діагностики ГП є магнітно-резонансна томографія з гадолінієм та акцентуванням на селярній ділянці. Нейровізуалізаційні дослідження мають бути виконані у пацієнтів із будь-яким ступенем тяжкості ГП для того, щоб виключити наявність патології в гіпоталамо-гіпофізарній зоні.

У жінок репродуктивного віку з аменореєю рекомендовано аналіз на β -хоріонічний гонадотропін людини та/або ультразвукове дослідження для виключення вагітності. Не менш важливим

є виключення гіпотиреозу у хворих із ГП. У разі виявлення макропролактинізму або гормонально неактивної аденоми гіпофіза із супраселарним ростом необхідні консультації нейрохірурга та офтальмолога. Важливо зауважити, що тривала ГП призводить до розвитку остеопорозу навіть у жінок молодого віку. Тому діагностика остеопорозу обов'язково має бути включена до діагностичного плану.

Метою лікування ГП є нормалізація рівня біологічно активного пролактину, відновлення функції статевих залоз, усунення галактореї. Якщо етіологічним чинником ГП є пролактинома, за допомогою лікування можна зменшити масу пухлини та ефекти локальної компресії. У пацієнтів із безсимптомним перебігом ГП показано спостереження з періодичним клінічним контролем.

Сьогодні для лікування ГП рекомендовані препарати бромокриптину, каберголіну та стандартизовані екстракти плодів прутняка звичайного (*Vitex agnus castus* – VAC). Початкова доза бромокриптину становить 0,625-1,25 мг на добу, стандартний діапазон терапевтичної дози – 2,5-10 мг/добу. Каберголін призначають у початковій дозі 0,25-0,5 мг на тиждень з поступовим підвищенням дози до 0,25-3,0 мг на тиждень. Доза екстракту плодів VAC залежить від рівня дітерпенів у стандартизованому екстракті, а також від індивідуальних особливостей пацієнта.

Рослинні лікарські засоби, що містять екстракти плодів VAS, є препаратами вибору у пацієнтів зі стрес-індукованою ГП. Ця форма ГП характеризується помірним підвищенням рівня пролактину або коливанням його значень на верхній межі норми. Лабораторні показники необхідно оцінювати у комплексі з клінічною картиною та даними додаткових методів дослідження (ультразвукового дослідження молочних залоз та/або мамографії, визначення рівня гонадотропінів, естрадіолу та прогестерону). У Національному консенсусі щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016) зазначено, що використання препаратів екстракту плодів VAS ґрунтується на даних декількох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, які продемонстрували його ефективність як стосовно зниження рівня пролактину, так і нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги та відновлення ритмічної секреції гонадотропінів.

Одним із нових препаратів на фармацевтичному ринку України, проте добре відомим у європейських країнах, є Префемін® – лікарський засіб, виготовлений на основі сухого екстракту плодів прутняка звичайного. Цей препарат діє як антагоніст допаміну, він знижує рівень пролактину та сприяє регресу симптомів передменструального синдрому. Префемін® проявляє виражений антагонізм не тільки до рецепторів допаміну D2 (внаслідок чого знижується рівень пролактину), а й до μ -рецепторів опіатів (Meier et al., 2000).

Префемін® показаний для лікування передменструального синдрому (ПМС), мастодинії, масталгії, порушень менструального циклу. Препарат характеризується хорошою переносимістю та високим комплаєнсом, адже кратність прийому – 1 таблетка на добу. Тривалість курсу лікування становить не менше 3 міс без перерви.

Ефективність препарату Префемін® доведена у багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні за участю 162 пацієнток віком 18-45 років із передменструальним синдромом (R. Shellenberg et al., 2012). Схеми лікування включали плацебо або різні дози екстракту Ze 440 (Префемін®) – 8 мг, 20 мг або 30 мг упродовж 3 міс. Доза 20 мг продемонструвала найвищу ефективність у зменшенні проявів основних симптомів ПМС – дратівливості, змін настрою, головного болю, здуття живота, відчуття стиснення у грудях.

Діагностика ГП має бути своєчасною та комплексною. Для лікування пацієнтів із ГП можна застосовувати препарати на основі VAS. Префемін® – високоефективний препарат на основі екстракту прутняка звичайного, який, на відміну від інших аналогів, містить високу дозу (20 мг) екстракту VAS, що забезпечує кращий терапевтичний ефект.

Підготувала **Марія Марчук**





Префемін

екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

При порушеннях
циклу та ПМС

1 таблетка
на добу

✓ Мастодінія, масталгія, психологічна
лабільність та ін.¹⁻⁴

✓ Порушення менструального циклу⁵

✓ Дисфункціональні кровотечі⁵

✓ Доведена клінічна ефективність
дозування 20 мг на добу¹⁻⁵



КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ



Сімідона

екстракт циміцифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

При клімаксі

1 таблетка
на добу

✓ Ефективна та безпечна
альтернатива ЗГТ^{9,10}

✓ Вазомоторні, психоемційні та
вегетативні порушення при клімаксі^{7,8}

✓ Індивідуальне дозування в
залежності від важкості симптомів^{7,8}



Віте в інструкції для медичного застосування Префемін. Фармакологічні властивості: Препарат є рослинним лікарським засобом для лікування перименструального синдрому та порушень менструального циклу. Показання: Перименструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або збільшені запори, масталгія (підприємливість, молочні запали, які часто супроводжуються болем нагнітани, спазми та біль у животі та шийі), Порушення менструального циклу. Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату. Особливості застосування: Подати прутняка звичайного зовнішнього розпушення менструального циклу. Спосіб застосування та дозування: Препарат приймати по 1 таблетці 3 рази на день, після їди, вранці, ввечері, обидвома, слід ковтати, не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців або довше, на період менструації. Наявність білих слизових виділень свідчить про правильне лікування. Якщо симптомів не зникає, слід зупинити прийом препарату протягом 3 місяців, слід звернутися до акушерки або до лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. РЛН UA / 1447/20/01/01 від 25.09.2015 р. Віте в інструкції для медичного застосування Сімідона універсальної. Фармакологічні властивості: Застосування: препарат приймають строго після їди, після прийому їди. Індивідуальне дозування: лікування триває протягом 3 місяців або довше, на період менопаузи. Показання: Перименструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або збільшені запори, масталгія (підприємливість, молочні запали, які часто супроводжуються болем нагнітани, спазми та біль у животі та шийі), Порушення менструального циклу. Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату. Особливості застосування: Подати прутняка звичайного зовнішнього розпушення менструального циклу. Спосіб застосування та дозування: Препарат приймати по 1 таблетці 3 рази на день, після їди, вранці, ввечері, обидвома, слід ковтати, не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців або довше, на період менструації. Наявність білих слизових виділень свідчить про правильне лікування. Якщо симптомів не зникає, слід зупинити прийом препарату протягом 3 місяців, слід звернутися до акушерки або до лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. РЛН UA / 1448/20/01/01 від 20.08.2015 р.

¹ Schellberg R (2002) Treatment of the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomized, placebo-controlled study. BMJ 322(7191):1341-1347. ² Schellberg R (2002) Dose-dependent efficacy of the Vitis agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 10(14):105-113. ³ Fackel R et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiestudie mit dem Vitis agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie 32. ⁴ Berger D (2000) Efficacy of Vitis agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:155-163. ⁵ Elzougheir R (2003) Vitis agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal of Gynecological Endocrinology 20(2): 22-25. ⁶ Denev R et al. (2013) The effect of a C. officinalis extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. Phytomedicine (Epub ahead of print). ⁷ Schellberg R et al. (2013) Dose-dependent Effects of the C. officinalis extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine (Epub 2012 Dec 2). ⁸ Lopez et al. (2007) The Therapeutic Effects in the Treatment of Menopausal Vasomotor – Epistemic after Therapeutic treatment with C. officinalis. Medizin für die Frau. Journal für Menopause 10(2007): 1. ⁹ Virech V et al. (2005) Black cohosh, just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):234-221. ¹⁰ Gattin-Harman M (2007) The growth inhibitory activity of the C. officinalis extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptor-independent pathways. Planta medica. 73(6):317-323.

Інформація надана в скороченому вигляді. Більш детальної інформації можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація побудована з урахуванням, проведеного для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH